Parasympathomimétiques

Les parasympathomimétiques ou cholinomimétiques:

Médicaments agissant comme l'acétylcholine. (cholinergiques) et leurs effets ressemblent à ceux que l'on obtient lors de la stimulation du nerf vague.

Les récepteurs cholinergiques

- Différence entre récepteurs muscariniques et nicotiniques avec des répercussions sur les effets des différents agents pharmacologiques.

- Certains médicaments stimulent de façon sélective les récepteurs muscariniques, tandis que d'autres les récepteurs nicotiniques.

- De cette sélectivité des récepteurs pour les médicaments, des propriétés pharmacologiques ont été exploitées en thérapeutique.

Mode d'action des parasympathomimétiques

- Les cholinomimétiques sont divisés en deux groupes :
- **Action directe** sur les récepteurs muscariniques ou nicotiniques, ce sont les parasympathomimétiques directes.
- **Action indirecte: i**nhibition de l'acétylcholinestérase, qui hydrolyse l'acétylcholine endogène provoquant ainsi une accumulation d'Ach. Cette dernière stimule les récepteurs cholinergiques. Ils sont appelés par conséquent parasympathomimétiques indirects.

Pharmacologies fondamentales des parasympathomimétiques directes

- Les parasympathomimétiques directes peuvent être distingués à la base de leur structure chimique en deux types :
- les esters de la choline (chef de file l'acétylcholine)
- les alcaloïdes (comme la muscarine, la nicotine)

Pharmacodynamie des esters de la choline

- En cas d'activation du système nerveux parasympathique :

- 1/ L'Ach libérée: action directe sur les R muscariniques pour donner des réponses du type parasympathomimétiques ;

- b/ L'Ach entre en interaction avec le système sympathique et inhibe la libération de noradrénaline (action se faisant via le récepteur muscarinique). **Cette action prouve qu'il y a une modulation a l'échelle moléculaire du système par une action indirecte du parasympathique.**

Les propriétés des esters de la choline

Ester de la choline	Sensibilité a la cholinestérase	Effet muscariniques	Effet nicotinique
Acétylcholine chlorure	++++	++++	++++
Méthacholine chlorure	+	++++	+
Carbachol chlorure	0	++	+++
Béthanécol chlorure	0	++	0

0 : aucune sensibilité, aucun effet ; + : sensibilité a degré croissant avec le nombre de croix inscrites.

Effets des parasympathomimétiques directes sur les organes

Organes	Réponses
1.Œil •Muscle sphinctérien de l'iris •Muscle ciliaire	 Contraction (miosis) Contraction pour vision de prés
1.Cœur •Nœud sinusal •Noeud auriculo-ventriculaire	 Diminution de la fréquence cardiaque, arrêt vagal Diminution de la vitesse de conduction, bloc AV
3. Vaisseaux sanguins	Vasodilatation
•4. Bronches •muscles bronchiques •Glandes bronchiques	Bronchoconstriction sécrétion
5. Tractus gastro intestinal •Motricité •Sphincters •sécrétion	Augmentation Relâchement stimulation
6. Vessie •détrusor •trigone et sphincter	Contraction relaxation
7. Organes sexuels males	érection
8. Glandes	Sécrétion

Pharmacologie fondamentale des parasympathomimétiques indirectes

- Les anticholinestérasiques sont utilisés surtout comme insecticides, ils ont un emploi plus réduit en thérapeutique.

Pharmacodynamie des parasympathomimétiques indirectes

- Les anticholinestérasiques: inhibition de l'acétylcholinestérase et provoquent ainsi une augmentation de la concentration en acétylcholine endogène au niveau des récepteurs cholinergiques.
- **Les réponses pharmacologiques sont :**
- Effets de type muscarinique au niveau des organes innervés par le système autonome.
- Effets de type nicotinique, marqués par une stimulation suivie d'une paralysie du ganglion autonome et du muscle squelettique.
- Une stimulation suivie d'une dépression des sites cholinoceptifs du système nerveux central.
- Les effets pharmacologiques des anticholinestérasiques sont marqués aux niveaux : oculaire, cardio-vasculaire, gastro-intestinal, le muscle squelettique. Les effets sont semblables a ceux obtenus avec les sympathomimétiques directes.

Substances utilisées

- **Les inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase**

- Ils sont appelés ainsi, car la réversibilité du phénomène a lieu au bout de 4 heures. Les substances exerçant cet effet sont : la **physostigmine** et son dérivé synthétique la **néostigmine**.

- **Les inhibiteurs irréversibles de l'acétylcholinestérase**

- Il s'agit de produits qui forment des complexes stables avec l'acétylcholinestérase. Ces substances sont les insecticides : parathion, malathion etc…
- les gaz de combat : Diisopropyl Fluoro Phosphate (DFP), tabun, sarin, soman.

Pharmacologie clinique des parasympathomimétiques

– **Ophtalmologiques**

- Glaucome : (augmentation de la pression intraoculaire). 2 types de glaucome acquis :
- Le glaucome primaire : glaucome à angle fermé et à angle ouvert,
- Le glaucome secondaire d'origine traumatique ou chirurgicale.
- Les parasympathomimétiques directes type muscariniques et certains anticholinestérasiques, peuvent réduire la pression intraoculaire en facilitant la circulation de l'humeur acqueuse, et probablement en diminuant aussi le niveau de sécrétion de cette dernière.
- - la pilocarpine, carbachol, méthacholine, sont recommandés en cas de glaucome.
- - Parmi les anticholinestérasiques : l'échotiopate, physostigmine, sont aussi indiqués dans le traitement du glaucome.

- Le glaucome aigue à angle fermé est souvent une **urgence médicale** qui est traitée initialement avec les médicaments, mais nécessite fréquemment une intervention chirurgicale (iridectomie) pour une cure définitive (traitement par exemple : pilocarpine + physostigmine).

- Le glaucome à angle ouvert et quelques cas de glaucomes secondaires sont des affections chroniques peu opérables, donc traitées pharmacologiquement par la pilocarpine, aussi bien que l'adrénaline ou le timolol et l'acétazolamide.

– **Gastro-entérologiques et urologiques**

- **Iléus paralytique** : secondaire à une atonie ou paralysie intestinale sans obstruction anatomique (à distinguer du volvulus). Dans ce cas on peut utiliser le bétanéchol ou la néostigmine

Neurologiques

- Myasthénie :

  Maladie touchant les fonctions neuromusculaires du muscle squelettique. La maladie est due à un processus auto-immun produisant des Ac détruisant les récepteurs nicotiniques de la plaque neuromusculaire.

- Clinique: fatigabilité au repos, s'aggravant à l'effort, une faiblesse des muscles de la nuque et des membres avec un ptôsis et une diplopie, difficultés de la déglutition. Dans sa forme sévère elle touche les muscles respiratoires.

- Les anticholinestérasiques: sont utiles dans le traitement de la myasthénie.

- L'Edrophonium est fréquemment utilisé comme un test diagnostic de la myasthénie. Cependant, le traitement de fond de la myasthénie est accompli par la néostigmine, pyridostigmine, ambénonium.

cardiaque

- L'édrophonium qui a une durée d'action courte (5 a 10 mn) a été utilisé dans le traitement des arythmies supra ventriculaires, particulièrement dans leur forme paroxystique. Cet effet est obtenu par une potentialisation des effets endogènes de l'acétylcholine libérée dans l'intervalle auriculo-ventriculaire, ce qui diminue la vitesse de conduction a ce niveau et le nombre d'impulsions allant au ventricule.

Effets toxiques

Intoxication aigue

- Symptomatologie dominée par :
- Des effets autonomes muscariniques et nicotiniques : avec des nausées, crampes, diarrhée, myosis, sudation, salivation, broncho constriction, pression artérielle élevée.

- Des effets centraux : agitation, convulsions, dépression respiratoire.

- Le traitement combine:
- Atropine (effets antimuscariniques)
- Pralidoxime
- Thiopental ou Diazépam pour les convulsions
- Oxygénothérapie, et traitement de l'état de choc

Intoxication chronique

- Décrite après un accident au triorthocrésyl phosphate (TOCP). Un accident à l'échelle d'une population a eu lieu en 1959 à Meknes (Maroc), à la suite d'ingestion d'huile d'olive industrielle mélangée de façon criminelle avec une huile lubrifiante contenant du T.O.C.P. Le nombre de sujets atteints a été de 10. 000 personnes.
- La symptomatologie est faite de polynévrites, fatigabilité évoluant progressivement vers la paralysie du type spastique. On ne connaît pas a l'heure actuelle de thérapie spécifique à ce type de maladie, mais la récupération des fonctions neuromusculaires nécessite une convalescence supérieure à 2 ans.

- Merci